

抗血管生成药物在免疫治疗时代下应用于晚期非小细胞肺癌一线治疗的研究进展

秦晓宇¹ 樊湘珍² 撒焕兰¹ 李晓寒¹ 王明月¹ 李润宇¹ 丁舒童¹ 宁方玲¹▲

1. 滨州医学院附属医院肿瘤科，山东滨州 256600；2. 滨州医学院附属医院特殊教育与康复科，山东滨州 256600

【摘要】 针对驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）治疗已成为目前指南推荐的一线治疗的重要手段，目前已形成化疗联合免疫治疗作为一线治疗的基础，NSCLC的治疗已正式进入免疫时代。进入免疫治疗时代后，抗血管生成治疗的价值不仅体现在直接抑制肿瘤生长，更在于重塑肿瘤免疫微环境，增强免疫治疗的递送与疗效。首先，我们从**细胞层面及分子机制**分析了抗血管生成药物用于晚期NSCLC的治疗基础；其次，针对不同目标人群，我们梳理了**应用抗血管生成药物联合免疫治疗及化疗的多项临床研究，并与其他治疗的疗效及安全性分析进行了对比**。系统回顾了抗血管生成药物，尤其是贝伐珠单抗在免疫治疗时代下应用于晚期NSCLC一线治疗的循证依据与临床策略。

【关键词】 抗血管生成药物；晚期非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂；程序性死亡配体

1

【中图分类号】 R735

肺癌目前仍是全球癌症死亡的主要原因之一，其中NSCLC约占所有肺癌病例的80%~85%。大部分患者确诊时已为晚期，单纯化疗的5年生存率仅为0~5%^[1]。随着晚期NSCLC联合及精准治疗的飞速进展，一线标准方案已从以铂类为基础的化疗逐步过渡为免疫或免疫联合化疗。2018年，帕博利珠单抗正式获批用于程序性死亡配体1（programmed cell death ligand 1, PD-L1）肿瘤比例评分≥50%的晚期肺癌患者单药治疗，这一里程碑式进展从根本上重塑了NSCLC治疗格局，标志着国内晚期NSCLC进入免疫治疗时代。过去20年中，抗血管药物治疗亦使大量晚期NSCLC患者获益。经典的ECOG 4599研究显示，化疗联合贝伐珠单抗对比单药化疗显著延长了患者的无进展生存期（progression free survival, PFS）（6.2个月 vs. 4.5个月）及总生存时间（overall survival, OS）（12.3个月 vs. 10.3个月）^[2]，后续多项研究也证实了该模式的应用价值。进入免疫治疗时代后，抗血管生成药物可在进一步细化目标人群的基础上，对当前治疗带来持续优化。本文主要阐述抗血管生成治疗的相关机制，以及针对不同驱动基因改变类型人群在免疫治疗基础上的效果。

1. 抗血管生成治疗相关机制

1.1 肿瘤血管生成

癌症的标志性特征是细胞从正常状态向肿瘤生长状态转变过程中对恶性肿瘤形成至关重要的能力，目前可概括为8种：持续增殖信号、逃避生长抑制、抵抗细胞死亡、无限复制能力、激活浸润和转移、细胞能量代谢失控以及逃避免疫清除^[3]。研究表明，肿瘤可通过启动血管生成或利用正常组织血管实现充分血管化进而影响疾病进展、转移及治疗反应^[4]。

1.2 血管生成调控

肿瘤的进展与生长依赖于肿瘤血管的供应，血管生成活动在恶性组织中促进了这一过程。血管生成受促血管生成与抗血管生成因子的平衡调节；当肿瘤血管需要重塑时，平衡被打破并转为激活状态，促进内皮细胞增殖、迁移及向远处器官扩散^[5]。抗血管生成治疗源于1种假设：抑制肿瘤血管生成可导致肿瘤相关血管完全退化，使肿瘤进入无血管的休眠状态。后续临床研究已证实，抗血管生成药物联合化疗能有效延长患者的整体生存期^[6]。

1.3 肿瘤微环境重塑

肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL）是**杀灭肿瘤**活性的重要成分之一，根据其状态可将肿瘤微环境分为3类：（1）免疫荒漠型：肿瘤及其周围均没有CD8+T细胞；（2）免疫豁免型：肿瘤及其周围有CD8+T细胞聚集但不能形成有效浸润；（3）免疫浸润型：肿瘤及其周围有CD8+T细胞浸润，但其功能丧失。部分肿瘤微环境为前2种类型的患者可能存在ICIs单药治疗潜在不获益的情况^[7]。

抗血管生成药物可修剪对癌症生长及转移至关重要的血管，重塑肿瘤免疫微环境。肿瘤血管异常常导致微环境缺氧和酸中毒，异常血管与灌注受损限制细胞毒性药物及免疫细胞进入肿瘤，削弱其抗癌活性。适度剂量的抗血管生成药物可使肿瘤血管短暂“正常化”其结构和功能表型更接近非恶性组织血管^[8]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是介导肿瘤血管生成的核心因子，其过度表达与NSCLC不良预后密切相关。抗VEGF的血管正常化过程可易化免疫微环境，预防或逆转多种免疫不良反应，增强免疫治疗有效性；其血管正常化剂量还可将免疫抑制性的肿瘤微环境转变为免疫支持性^[9]。

通讯作者：宁方玲，电子信箱：ningfangling@126.com

2.精准分层下的抗血管生成治疗策略

2.1 驱动基因突变人群

EGFR 突变型 NSCLC 患者的肿瘤微环境表现为 T 细胞浸润程度、PD-L1 表达及肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）水平较低，这种非炎症性状态限制了免疫药物疗效的发挥，患者可能难以从 ICIs 中取得生存获益^[10]。酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI）类单药显著延长了 EGFR 基因突变患者的生存期^[11]，目前已成为该人群治疗的金标准。然而联合抗血管生成药物，突变人群能进一步获得显著的疗效及安全性。NEJ026 与 ARTEMIS 两项 III 期研究证实，一线厄洛替尼联合贝伐珠单抗对比厄洛替尼单药，可为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者带来显著的 PFS 获益^[12, 13]。基于此，2023 版 CSCO 指南已将 A+T 方案正式列为该类患者的一线治疗推荐。这一联合策略提示，在 TKI 靶向治疗基础上抑制肿瘤血管生成，可延缓耐药、增强疗效，为 EGFR 突变人群提供了更具潜力的治疗选择。

2.2 驱动基因阴性和未检测人群

驱动基因阴性人群异质性高、治疗决策复杂，需综合考量患者临床特征、组织学类型及 PD-L1 表达水平。对于此类晚期 NSCLC 患者，一线治疗策略应依据 PD-L1 表达水平进行分层。

2.2.1 PD-L1 表达水平未知或未进行检测

在无法区分 PD-L1 表达水平的情况下，贝伐珠单抗的经典研究证实，抗血管药物联合化疗能为一线患者带来显著生存获益。BEYOND 研究中，化疗联合贝伐珠单抗相比安慰剂组显著延长 PFS 和 OS，疾病进展风险降低 60%，死亡风险下降 32%，充分验证了其在人群中的价值^[14]。IMPower150 研究则在无 EGFR/ALK 突变人群中首次证实，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗（ABCP）方案较贝伐珠单抗+化疗（BCP）进一步改善 PFS（8.3 个月 vs. 6.8 个月）和 OS（19.2 个月 vs. 14.7 个月^[15]）。这些结果提示，抗血管生成治疗不仅自身有效，还能为免疫药物的加入创造条件，三药联合已成为初治晚期非鳞 NSCLC 的重要策略。

ORIENT-31 与 ATLAS 研究则为该目标群体提供了更多重要的循证依据。ORIENT-31 研究纳入 444 例 EGFR 突变阳性且 TKI 治疗后进展的患者，在不筛选 PD-L1 表达水平的前提下，ABCP 组较单纯化疗组显著延长中位 PFS（7.2 个月 vs. 4.3 个月），客观缓解率（objective response rate, ORR）提升至 43.9%^[16]。ATLAS 研究则在韩国人群中验证了 ABCP 方案在 EGFR/ALK 突变 TKI 耐药后患者中的治疗价值，ABCP 组较单纯化疗组显著延长中位 PFS（8.48 个月 vs. 5.62 个月）^[17]。上述结果表明，针对驱动基因阳性且 TKI 耐药后的治疗决策，PD-L1 表达水平未知不应成为拒绝免疫联合治疗的绝对障碍，ABCP 方案也可作为该类患者群体的有效治疗选择。

综上，抗血管生成药物扮演着“双重角色”，它既能独立有效的联合化疗方案发挥疗效，又能为免疫检查点抑制剂的加入提供有利的肿瘤微环境，三药联合的模式打破了以往单纯依赖 PD-L1 表达筛选患者的局限性，为更广泛的晚期 NSCLC 患者提供了切实可行的治疗选择。

2.2.2 PD-L1 表达水平 ≥ 50%

对于 PD-L1 表达水平 ≥ 50% 的患者，单药免疫治疗即能获得显著的生存获益。KEYNOTE-024 这项 III 期临床试验，纳入 305 例初治 PD-L1 ≥ 50% 的晚期 NSCLC 患者，首次分析显示单药免疫组较化疗组显著延长中位 PFS（10.3 个月 vs. 6.0 个月）^[18]。中位随访达到 25.2 个月时，单药免疫组较单纯化疗组的中位 OS（30.0 个月 vs. 14.2 个月）明显延长，校正结果显示单药免疫的真实 OS 获益更为显著^[19]。基于这项突破性结果，帕博利珠单抗单药治疗成为 PD-L1 表达水平 ≥ 50% 晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗方案。

KEYNOTE-042 研究进一步佐证部分 NSCLC 患者进入“去化疗”时代，其中 TPS ≥ 50% 亚组是 OS 获益最显著的群体，中位随访时间到达 12.8 个月时，帕博利珠单抗组对比单纯化疗组的中位 OS（20.0 个月 vs. 12.2 个月）有显著获益^[20]，且在后续中国患者的研究获益幅度数值上更优，安全性也显著优于化疗组^[21]。Ferrara 等^[22]发起的 meta 分析，显示了一线免疫单药或者联合疗法与化疗相比对晚期 NSCLC 患者更有效及安全，其中在 TPS ≥ 50% 的组中，单药免疫与化疗相比能显著改善 OS。

在 WJOG @Be 这项日本人群的单臂 II 期研究中，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗显示出显著活性：ORR 达 64.1%，中位 PFS 为 15.74 个月，中位 OS 达 36.07 个月，尤其在 TPS 75~100% 亚组中 PFS 更长^[23]。该结果提示，免疫联合抗血管药物的双药方案在经选择性人群中也可得到可观的生存获益，为不耐受化疗的晚期 NSCLC 患者提供了潜在的治疗策略。Zhao 等^[24]发起的 meta 分析指出，对于 PD-L1 表达 ≥ 50% 的患者，度伐利尤单抗联合曲美木单抗及化疗在 OS 方面表现最佳，而阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及化疗则在 PFS 方面具有更好的效果。

虽然针对 PD-L1 表达水平 ≥ 50% 的患者，免疫单药仍是治疗的金标准，但采用贝伐珠

单抗联合免疫的无化疗方案或是新的治疗选择。

2.2.3 PD-L1 表达水平 1~49%

针对 PD-L1 表达水平低于 50% 的晚期 NSCLC 患者，采用免疫联合化疗方案，可使其 OS 获得显著延长。在 KEYNOTE-189 研究中，616 例非鳞晚期 NSCLC 患者随机接受帕博利珠单抗+化疗或安慰剂+化疗的一线治疗，在 PD-L1 表达水平 1~49% 的亚组中，联合治疗组较单纯化疗组显著改善了 PFS (HR=0.55) 和 OS (HR=0.55)，ORR 也从 20.7% 提升至 48.4%^[25]，从而奠定了免疫联合化疗作为 PD-L1 表达 1~49% 患者一线标准治疗的地位。5 年随访数据则进一步巩固了这一结论，帕博利珠单抗联合化疗组的 5 年 OS 率对比提高了 8.1% (HR=0.60)^[26]。上述研究体现了免疫治疗在 PD-L1 中等表达人群中的价值，即使 PD-L1 水平未达高表达，免疫联合化疗仍能带来切实的生存改善。

对于免疫联合化疗后仍有高风险进展的患者，抗血管生成治疗的加入可能成为 1 种有效的强化策略。在 TASUKI-52 这项 III 期研究中，纳武利尤单抗联合化疗及贝伐珠单抗一线治疗东亚晚期非鳞 NSCLC，PD-L1 表达 1~49% 亚组的 OS 获益最为显著 (HR=0.59)^[27]，为免疫联合化疗与抗血管生成治疗在该人群中的应用提供了高级别循证证据。IMpower150 研究中 PD-L1 中表达亚组同样显示，联合贝伐珠单抗可将中位 OS 从 6.1 个月延长至 8.3 个月^[15]。

综上，对于 PD-L1 表达不足 50% 的患者群体，在现有治疗方案中引入贝伐珠单抗，能够进一步改善无进展生存结局，使其获得具有临床意义的生存期延长，可在临床决策中重点关注。

2.2.4 PD-L1 表达水平<1%

虽然 KEYNOTE-189 研究显示帕博利珠单抗联合化疗在 PD-L1 表达水平<1% 人群中依然能够得到 PFS 及 OS 的获益，但后续的研究未得到相同结论。RATIONALE-304 这项在中国多中心开展的 III 期临床试验显示，在 PD-L1 表达<1% 的亚组中，替雷利珠单抗+化疗组与单纯化疗组相比，PFS 未达到统计学显著性 (HR=0.83, 95%CI: 0.53-1.28)^[28]，研究的最终分析及长期随访结果中未专门公布该亚组的 OS 及 ORR 分析^[29]，这可能提示 PD-L1 阴性患者从替雷利珠单抗联合化疗中实现长期生存的可能性相对较低。

在 PD-L1<1% 的晚期 NSCLC 患者中，现有临床证据表明，免疫联合化疗的疗效与贝伐珠单抗联合化疗大致相当。IMpower150 研究的 PD-L1<1% 亚组中，ABCP 方案较 BCP 方案仅 PFS 获益，OS 未达统计学显著性 (HR=0.90, 95%CI: 0.71-1.14)^[15]。Chen 等^[30]发表的 meta 分析显示，在 PD-L1<50% 的患者中，免疫联合化疗与贝伐珠单抗联合化疗疗效相当，免疫方案缺乏优效性证据。Peng 等^[31]发起的 meta 分析表明，在 PFS 方面，纳武利尤单抗联合化疗及贝伐珠单抗获益最大，阿替利珠单抗联合化疗及贝伐珠单抗等亦显著优于单纯化疗。而 Zhou 等^[32]发表的 meta 分析则总结出 PD-L1 阴性晚期 NSCLC 的一线指导策略：非鳞癌优先推荐帕博利珠单抗联合化疗 (OS 最优) 或纳武利尤单抗联合贝伐珠单抗及化疗 (PFS 最优)；鳞癌优先推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗及化疗。

针对 PD-L1 表达<1% 的晚期 NSCLC 患者，尽管部分免疫联合化疗方案在特定终点或亚组中表现更优，但在整体人群中，相比贝伐珠单抗联合化疗未显示出一致且具有临床意义的 OS 优势。因此，贝伐珠单抗联合化疗在当前临床实践中仍是合理且证据支持的标准治疗选择之一。对于无法耐受免疫治疗或希望选择经典方案的患者，仍然能够提供满意的疗效；而对于希望尝试免疫治疗的患者，应对个体情况、毒性与疗效系统评估，在严格监管下进行应用。

3.小结与展望

抗血管生成治疗因其独特机制已在晚期 NSCLC 系统治疗中奠定重要地位。进入免疫时代后，其价值在精准分层策略指导下进一步升级，治疗格局得以提升。未来，新型药物与联合模式的迭代值得期待。针对 VEGF 通路的新颖双特异性抗体在临床试验中展现出协同增效潜力，有望实现“一药双靶”的突破；同时，抗血管生成药物与抗体药物偶联物或新型细胞疗法的联合应用，有望改写耐药后的治疗格局，推动从药物开发到真实世界研究的全方位创新。

【参考文献】

- [1] CHEN P, LIU Y, WEN Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970.
- [2] TYAGI P. Bevacizumab, when added to paclitaxel/carboplatin, prolongs survival in previously untreated patients with advanced non-small-cell lung cancer: preliminary results from the ECOG 4599 trial [J]. Clin Lung Cancer, 2005, 6(5): 276-278.
- [3] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.
- [4] ELLEDGE C, ZHANG Y, SHIN S U, et al. Modeling lymphoma angiogenesis, lymphangiogenesis, and vessel co-option, and the effects of inhibition of lymphoma-vessel interactions with an α CD20-EndoP125A antibody fusion protein [J]. Cells, 2024, 13(22): 1835-1857.
- [5] BECK A W, CHEN H, REN B. Arteriolar angiogenesis: implications in anti-angiogenic

- immunotherapy for pancreatic cancers [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 86: 96-107.
- [6] AUGUSTIN H G, KOH G Y. Antiangiogenesis: vessel regression, vessel normalization, or both? [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1): 15-17.
- [7] LOPEZ DE RODAS M, WANG Y, PENG G, et al. objective analysis and clinical significance of the spatial tumor-infiltrating lymphocyte patterns in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(5): 998-1008.
- [8] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340.
- [9] HUANG Y, YUAN J, RIGHI E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43): 17561-17566.
- [10] GONG Z, DU M, LI Y, et al. Machine learning identifies TIME subtypes linking EGFR mutations and immune states in lung adenocarcinoma [J]. *NPJ Digit Med*, 2025, 8(1): 796.
- [11] KNUUTTILA A, NURMI L O, VäNNI P M, et al. FIN-EGFRprint: a Finnish real-world study on treatments and outcomes in advanced NSCLC with common EGFR mutations [J]. *Acta Oncol*, 2026, 65: 119-125.
- [12] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625-635.
- [13] ZHOU Q, XU C R, CHENG Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1279-1291.
- [14] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. BEYOND: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [15] REBUZZI S E, FACCHINETTI F, TISEO M. Anti-angiogenesis boosts chemo-immunotherapy in patients with EGFR mutations or baseline liver metastases: insights from IMpower150 study [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 6): S612-S617.
- [16] LU S, WU L, JIAN H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179.
- [17] PARK S, KIM T M, HAN J Y, et al. Phase III, randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR- or ALK-mutated non-small-cell lung cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11): 1241-1251.
- [18] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [19] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 537-546.
- [20] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [21] WU Y L, ZHANG L, FAN Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(9): 2313-2320.
- [22] FERRARA R, IMBIMBO M, MALOUF R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4): Cd013257.
- [23] SETO T, NOSAKI K, SHIMOKAWA M, et al. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004025.
- [24] ZHAO Y, HE Y, WANG W, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for individuals with advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitors: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis [J]. *Lancet*

Oncol, 2024, 25(10): 1347-1356.

[25] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. [Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer](#) [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.

[26] SE B, EYSA A, KARIM N. Clinical insights: five-year follow-up of KEYNOTE-189 trial outcomes and more [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(8): 2095-2097.

[27] SUGAWARA S, LEE J S, KANG J H, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1137-1147.

[28] LU S, WANG J, YU Y, et al. [Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC \(RATIONALE 304\): a randomized phase 3 trial](#) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1512-1522.

[29] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (final analysis of RATIONALE-304: a randomized phase III trial) [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(10): 103728.

[30] CHEN J, LIU X, ZHANG J, et al. Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(13): 1651-1664.

[31] PENG L, LIANG W H, MU D G, et al. [First-line treatment options for PD-L1-negative non-small cell lung cancer: a bayesian network meta-analysis](#) [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 657545.

[32] ZHOU M, HUANG J, JIN Z, et al. Comparative effectiveness and safety of systemic therapies for treatment-naïve, PD-L1 expression <1% advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2025, 14(11): 4849-4867.